



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma NUT da Glândula Parótida: Um caso clínico

Carolina Afonso Tacanho Ribeiro Carlos

Março'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma NUT da Glândula Parótida: Um caso clínico

Carolina Afonso Tacanho Ribeiro Carlos

Orientado por:

Professor Doutor Carlos Zagalo

Março'2017

Índice :

- Resumo.....	4
- Introdução.....	6
- Caso clínico.....	11
- Discussão.....	19
- Agradecimentos.....	23
- Bibliografia.....	24

Resumo

J.C, sexo masculino, 34 anos, não fumador, com antecedentes familiares de neoplasias malignas, é referenciado ao IPO por massa na região parotídea esquerda, com sete meses de evolução, dolorosa, de consistência sólida, contornos regulares e móvel em relação aos planos superficial e profundo. A ressonância magnética e a biópsia aberta realizadas revelaram características sugestivas de malignidade. No seguimento da biópsia aberta, a lesão fistulizou à pele.

O doente foi submetido a parotidectomia total e celulectomia esquerda e o resultado histológico, complementado por estudo genético por FISH, determinaram o diagnóstico de Carcinoma NUT da glândula parótida. A PET-scan não detectou outros focos suspeitos.

Apesar da falta de evidência acerca deste tipo raro e agressivo de carcinoma, caracterizado pela translocação t(15-19), envolvendo o gene NUT, com apenas dois casos descritos na glândula parótida, o doente realizou quimioterapia e radioterapia adjuvantes.

A TAC pós-tratamento não detectou doença residual. Desafiando o reservado prognóstico característico deste carcinoma, com sobrevida tipicamente inferior a 1 ano, o doente continua vivo 13 meses depois do diagnóstico, sem evidência de doença residual.

Palavras-chave: Carcinoma NUT, Parótida, Biópsia, Parotidectomia, Quimiorradioterapia

Abstract

JC, male, 34 years old, non-smoker, with a well-documented family history of cancer, is referred to the IPO for evaluation of a painful left parotideal growth. This mass had been detected 7 months earlier, was tender to palpation, showed a solid consistency, regular contours and was mobile against the adjoining tissues. Signs suggestive of malignancy were found in both MRI and open biopsy. The open biopsy was complicated by formation of fistula to the skin.

The patient was submitted to total left parotidectomy and cellulectomy. The pathological exam of the operatory piece, complemented by FISH technique revealed a NUT parotid carcinoma. PET-scan showed no evidence of disease in other locations.

Considering the lack of evidence on this rare and aggressive Carcinoma subtype, characterized by a karyotype containing a t(15-19) translocation involving the NUT gene, and the exceptionally atypical location (only 2 cases of NUT involving the parotideal area have been reported thus far), the patient underwent adjuvant chemio and radiotherapy.

Post-treatment CT scan revealed no signs of disease. After 13 months, the patient is still alive and showing no signs of disease, thus defying the grim prognosis of this condition, that most frequently carries a less-than-a-year survival rate.

KEYWORDS:NUT carcinoma; Parotid; Biopsy; Parotidectomy; Chemoradiotherapy

Introdução

O Carcinoma NUT é uma doença geneticamente definida, não específica de nenhum tipo particular de tecido ou órgão, que abrange todos os grupos etários, sem preferência de género. Pensa-se que seja uma doença rara. Estudos sugerem que 20% dos carcinomas pouco diferenciados do trato aero-digestivo superior correspondam a carcinomas NUT⁽¹⁾ e em indivíduos com idades inferiores a 40 anos, 11% dos carcinomas pouco diferenciados sejam carcinomas NUT.⁽²⁾

Tem como localizações preferenciais as estruturas da linha média acima do diafragma. Fora destas estruturas muito poucos casos estão documentados, nomeadamente no pulmão, aparelho ginecológico, glândulas salivares, osso ilíaco, entre outras.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾

Com uma sobrevida média inferior a um ano⁽⁵⁾, há apenas um caso descrito de um doente que sobreviveu a um carcinoma NUT. Tratava-se de um carcinoma localizado no osso ilíaco, erradamente diagnosticado como um Sarcoma de Ewing e tratado de acordo com o protocolo para estes sarcomas (vincristina, doxorrubicina e ifosfamida, alternando com cisplatina, doxorrubicina e ifosfamida). Dado o sucesso deste caso vários outros pacientes com carcinomas NUT foram tratados com esquemas terapêuticos usados no sarcoma de Ewing, mas todos faleceram.⁽⁶⁾

O que caracteriza este carcinoma é o cariótipo, marcado pela translocação t(15; 19). Na grande maioria dos casos, NUT no cromossoma 15 sofre uma translocação e funde-se com BRD4 no cromossoma 19, formando o gene de fusão BRD4-NUT. Com menos frequência, NUT pode fundir-se com BRD3 formando o gene de fusão BRD3-NUT ou com outros genes ainda não caracterizados, formando os chamados NUT-variantes.⁽⁷⁾

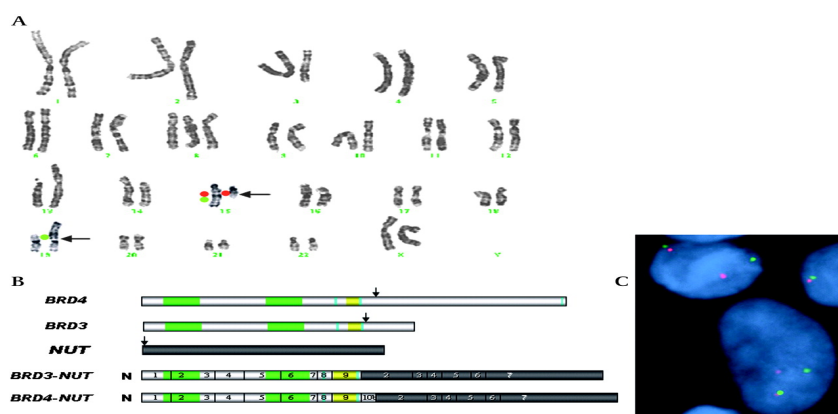


Figura1:A/B- Figuras ilustrativas da translocação associada ao carcinoma NUT; C-Rearranjo de NUT representado pela técnica de FISH⁽⁸⁾

Não se conhece uma causa para a gênese do rearranjo NUT. Vários estudos mostraram que não existe correlação associada ao tabagismo, exposição a toxinas ambientais, agentes infecciosos ou infecção por papiloma vírus ou por Epstein-Barr.⁽¹⁾

O carcinoma NUT é causado pela fusão do gene NUT com outro, pois NUT isoladamente não causa nenhuma neoplasia. Este rearranjo, sendo um evento precoce, bloqueia a capacidade das células progenitoras se diferenciarem⁽⁹⁾ em células maduras, bloqueando-as num estado indiferenciado e de proliferação constante.⁽⁷⁾

NUT é restrito a mamíferos, pode ser desestruturado, não tem domínios funcionais conhecidos e codifica um polipeptídeo não estruturado, expresso apenas em espermátides pós-meióticas, sem função conhecida⁽⁸⁾. Contrariamente a BRD, NUT é transportado entre o núcleo e o citoplasma permanecendo ligado à cromatina quando fundido com BRD4 ou BRD3.⁽¹⁰⁾

BRD contém “*bromodomains*” que se ligam à cromatina através de associações com histonas⁽¹⁰⁾, marcando genes ativamente transcritos antes da mitose, assegurando a reiniciação da transcrição após o final da mitose.⁽⁸⁾

O envolvimento de BRD e possivelmente NUT na regulação da cromatina, sugeriu que BRD-NUT poderia de alguma forma modificar a cromatina, impedindo a expressão de genes necessários para a diferenciação epitelial.

Para o diagnóstico deste carcinoma desenvolveu-se um anticorpo monoclonal para NUT, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 100%⁽¹¹⁾. Sendo NUT expresso apenas no testículo e restrito a este tipo de carcinoma, a coloração nuclear positiva para NUT fora do testículo é diagnóstico de carcinoma NUT⁽⁸⁾. O rearranjo de NUT é confirmado por RT-PCR ou FISH, tendo FISH a vantagem de detectar também os NUT-variantes, enquanto RT-PCR detecta apenas BRD3-NUT ou BRD4-NUT.⁽⁸⁾ Aparentemente não é necessário conhecer o tipo de rearranjo já que este não influencia a escolha do tratamento, nem o prognóstico.⁽⁵⁾

Morfolologicamente o rearranjo NUT-variante é semelhante a BRD4/BRD3-NUT.

De seguida apresentam-se duas tabelas com as características histológicas e citológicas do carcinoma NUT.

Diferentes graus de diferenciação escamosa (subtil ou abrupta) ⁽⁷⁾
Áreas de queratinização com agregados de células ⁽¹²⁾
Células imaturas justapostos com células diferenciadas maduras e escamosas ⁽¹²⁾
Aparência monomórfica ⁽⁷⁾
Degeneração cística em áreas bem diferenciadas ⁽¹²⁾

Tabela 1: Características histológicas dos carcinomas NUT

Aglomerados de células
Ausência de coesão celular, células individuais proeminentes
Citoplasma delicado, ocasionalmente denso
Raros vacúolos citoplasmáticos
Diâmetro celular duas a três vezes superior a um linfócito
Cromatina fina
Ligeira a moderada anisocitose
Presença de figuras mitóticas
Núcleos com contornos irregulares, sem componentes
Nucléolos proeminentes
Presença de detritos celulares

Tabela 2: Resumo das características citológicas dos carcinomas NUT com base na avaliação de um conjunto destes carcinomas⁽¹³⁾

A abordagem terapêutica mais consensual para este tipo de carcinoma, baseada nos relatos descritos de casos de carcinomas NUT e na experiência isolada de especialista que lidaram com um pequeno número destes casos, ainda que o desfecho final dos pacientes continue a ser o mesmo, é a ressecção cirúrgica completa da lesão com radioterapia adjuvante.⁽⁵⁾

Num estudo realizado em 58 doentes com carcinoma NUT entre 1990 e 2010, verificou-se que os doentes submetidos a nenhuma/incompleta ressecção cirúrgica da neoplasia, apresentaram um risco cinco vezes superior de progressão da doença e oito vezes maior risco de morte, em comparação com pacientes submetidos a uma ressecção completa. Pacientes que não receberam radioterapia apresentaram duas vezes maior risco de progressão da doença e duas vezes maior risco de morte, em comparação com pacientes que receberam radioterapia.⁽⁵⁾

Vários esquemas de quimioterapia têm sido testados (agentes de platina, alquilantes, antraciclina, gencitabina e taxanos), sem aumento da sobrevida dos doentes e sem evidência de nenhum fármaco em especial.⁽¹⁴⁾

Considerado um tratamento inovador, desenvolveu-se uma pequena molécula inibidora de histonas (HDACi) que bloqueia a ligação de BRD-NUT à cromatina. Os resultados mostraram indução da diferenciação das células neoplásicas e a supressão do crescimento da lesão.⁽¹⁵⁾

Uma outra futura proposta terapêutica passa pela utilização de um inibidor dos “*bromodomains*” (BETi) de BRD, que se mostrou eficaz, estando a ser estudado em adultos com carcinoma NUT.⁽¹⁶⁾

Carcinoma NUT nas glândulas salivares

Na literatura estão descritos apenas quatro casos de carcinoma NUT nas glândulas salivares. Um caso na glândula sublingual, tendo a doente sido submetida a cirurgia com radioterapia e quimioterapia adjuvantes (paclitaxel e capecitabina), acabando por falecer cinco meses após o diagnóstico⁽¹⁷⁾. Um segundo caso descrito na glândula submandibular⁽¹⁸⁾ e dois casos relatados na glândula parótida.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

O primeiro caso descrito de carcinoma NUT na parótida é o de um jovem de 15 anos. O carcinoma apresentava diferenciação mesenquimal condróide, tendo a translocação cromossômica t(15;19) sido confirmada por FISH. O doente foi submetido a cirurgia, com quimioterapia e radioterapia adjuvantes. Apesar de 7 meses após o diagnóstico o doente estar vivo, a ausência de seguimento posterior não permite conhecer a evolução do caso clínico.⁽¹⁹⁾

Em 2013 descreveu-se um caso de um indivíduo de 32 anos com uma massa sólida de rápido crescimento pré-auricular, no lobo acessório da glândula parótida esquerda, relacionada com o músculo masséter e sem invasão de estruturas adjacentes.

Fez-se parotidectomia parcial que mostrou uma massa infiltrativa sólida de células indiferenciadas, tendo o doente iniciado radioterapia.

Com recurso ao anticorpo monoclonal e a FISH diagnosticou-se um carcinoma NUT, com gene de fusão BRD4-NUT.

Por surgimento de lesões osteolíticas adicionou-se à radioterapia um esquema de quimioterapia (cisplatina, doxorubicina e ifosfamida). Inicialmente verificou-se uma resposta metabólica praticamente completa de todas as lesões ósseas mas pelo surgimento posterior de novas lesões o paciente acabou por falecer.⁽²⁰⁾

Como objectivo principal deste trabalho proponho dar a conhecer um caso particular no que diz respeito ao tipo de carcinoma, à localização pouco comum do mesmo, com especial destaque para a sobrevivência do doente.

Por fim procuro aumentar a sensibilidade para a pesquisa deste carcinoma quando um determinado conjunto de fatores assim o sugerir, para que num futuro próximo o conhecimento sobre este carcinoma possa aumentar paulatinamente e de forma expressiva, permitindo ultrapassar muitas das limitações atuais no seu manuseamento e assim estabelecer um tratamento eficaz para o mesmo.

Caso Clínico

O presente caso clínico apresenta um indivíduo do sexo masculino, o senhor J.C, de 34 anos, natural de Setúbal, residente em Mem Martins, casado, técnico de óptica ocular, com antecedentes pessoais de rinite alérgica e adenoidectomia em criança, sem história de outras cirurgias, internamentos ou doenças conhecidas. O doente negava hábitos tabágicos, etanólicos, toxicofílicos ou medicamentosos presentes ou passados. Apresentava uma pesada história familiar de vários parentes com doença oncológica. A mãe, a tia e a avó materna tinham falecido com neoplasia da mama em idades jovens e o tio materno tinha neoplasia do cólon.



Figura2: Lesão na região parotídea esquerda

Em maio de 2015 refere o aparecimento de uma pequena lesão na região parotídea esquerda, de crescimento lento, consistência sólida, móvel em relação aos planos superficial e profundo adjacentes, de bordos e contornos regulares, sem sinais inflamatórios ou outra sintomatologia.

Por questões estéticas consultou um médico em setembro de 2015. Nessa altura a lesão tinha uma dimensão maior, sem alteração das restantes características. Por indicação médica realizou uma ecografia.

Ecografia da hemiface esquerda, 19 de setembro de 2015 (CLÍNICA JOAQUIM CHAVES)

Nódulo (2,2X1,4cm) bem circunscrito em relação com a parótida. É hipoecogénico, único, discretamente heterogénico com pequenas calcificações internas. Não se associa a outras alterações parotídeas ou peri-parotídeas à esquerda. Aspectos à direita normais. Ausência de adenopatias latero-cervicais.

Conclusão: Nódulo na parótida esquerda a merecer excisão cirúrgica, eventualmente com cito-histologia prévia por punção (adenoma pleomórfico?).

O doente foi aconselhado a excisar a lesão mas por erradamente ter percebido que tinha um “quisto” e que a sua excisão era meramente estética, sem implicações no seu estado de saúde, decidiu não fazê-lo.

Em novembro de 2015 fez um pequeno traumatismo na região da lesão, ao brincar com o filho, sentindo uma dor forte que não cedia a analgésicos. Recorreu ao hospital CUF Cascais considerando que se tratava do momento mais oportuno para excisar a lesão. O cirurgião geral depois de o observar e de ver o resultado do exame previamente realizado, esclareceu o doente que a lesão se tratava de uma neoplasia, pedindo-lhe uma biópsia aberta. Nessa altura o doente negou perda de peso, diminuição do apetite, cansaço ou astenia.

Biópsia aberta, 4 de dezembro de 2015 (CUF Descobertas)

Neoplasia maligna epitelial consistente com o diagnóstico de CARCINOMA.

Aspectos sugestivos de Adenocarcinoma de células basais.

De acordo com o resultado da biópsia, o médico que o estava a seguir propôs-lhe fazer uma parotidectomia total esquerda.

Para melhor esclarecimento do quadro clínico e para planeamento e preparação da intervenção cirúrgica, realizou uma tomografia computadorizada do tórax e do abdómen que não mostrou alterações e ainda uma ressonância magnética cervical–facial.

Tomografia computadorizada do tórax e do abdómen, 17 de dezembro de 2015 (CUF Descobertas)

Sem alterações do parênquima pulmonar. Traqueia e brônquios permeáveis de calibre preservado. Sem derrame pleural. Sem adenopatias torácicas.

Aspectos TDM normais do fígado, baço, sistema biliar, pâncreas, cápsulas supra-renais e rins. Ausência de adenopatias retroperitoneais e mesentéricas valorizáveis. Sem líquido ascítico.

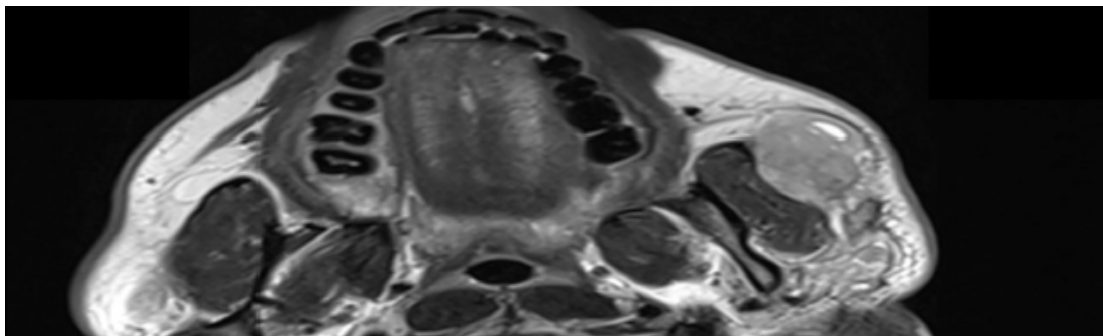


Figura3:RM cabeça e pescoço. Tumor infiltrativo de 30 mm na glândula parótida esquerda

Ressonância magnética cervical–facial, dezembro de 2015 (CUF Infante Santo)

Lesão centrada ao lobo acessório/superficial da parótida esquerda com 30X21mm de maiores diâmetros no plano axial com aspecto infiltrativo, condicionando alteração inflamatória reacional dos planos teciduais. Nódulo satélite subcutâneo posterior com 19mm, com ligeiro edema inflamatório/infiltrativo dos planos cutâneos nesta topografia.

As lesões são superficiais com moldagem das fibras do músculo masséter e conservação dos planos de clivagem. Restante parênquima parotídeo sem alterações. Sem infiltração perineural do N7.

Glândula parótida direita e submaxilares sem alterações. Observam-se nos níveis I e II à esquerda múltiplas formações ganglionares com características de suspeição por critério numérico e dimensional medindo aproximadamente 14 mm. Gânglio jugulodigástrico à esquerda (17mm) com heterogeneidade suspeita. Formações ganglionares suspeitas em topografia jugular interna posterior, grupos III e IV. Restantes níveis ganglionares livres.

Sem alterações dos planos viscerais do pescoço supra e infra-hioideu. Hipertrofia do tecido linfóide das amígdalas linguais obliterando as valéculas por provável hipertrofia reacional por eventual anterior amigdalectomia. Sem alterações nas estruturas laríngeas e no espaço mucoso.

Conclusão: Lesão agressiva, carcinoma do lobo superficial da parótida esquerda. Sinais de infiltração local e envolvimento ganglionar homolateral **T3N1**.

Por questões económicas, tratando-se de um hospital particular, o doente recusou a proposta cirúrgica. Por intermédio de uma amiga que trabalhava no IPO de Lisboa, foi-lhe marcada uma consulta com o Professor Doutor Carlos Zagalo.

Entre 5 a 8 dias após a biópsia, a lesão exteriorizou-se, aumentou de dimensões e aparentemente parecia ter infiltrado à pele.



Figuras 4 e 5: Evolução da lesão após biópsia

Na consulta no IPO com o Professor Doutor Carlos Zagalo a 21 de dezembro, observava-se um nódulo polilobulado na glândula parótida esquerda de consistência firme e um nódulo punctiforme inflamatório na zona da biópsia, sem adenopatias cervicais palpáveis.

O doente foi proposto para cirurgia e na consulta de anestesia a 29 de dezembro, sem alterações ao exame objectivo e com radiografia de tórax, avaliação analítica e electrocardiograma normais, o doente foi considerado apto para a cirurgia (ASA II). Foi operado dia 12 de janeiro de 2016.

Dado o comportamento do tumor após biópsia aberta, a incisão foi mais anterior do que o normal para este tipo de procedimento. Fez-se uma incisão pré-auricular continuada numa incisão arciforme até ao mento. Realizou-se parotidectomia total com secção do ramo bucal do nervo facial e celulectomia esquerda.

O doente esteve internado quatro dias, sem intercorrências no pós-operatório e sem infeção da ferida operatória .

Os resultados da anatomia patológica da peça operatória, complementados com a análise genética por FISH, diagnosticaram um carcinoma NUT na glândula parótida.

Exame anatomo-patológico da peça operatória, 12 de janeiro de 2016, (IPO)

A-Peça operatória de parotidectomia com retalho cutâneo elíptico e tecidos moles adjacentes. Retalho cutâneo(6X2,5cm), centrado por pápula violácea(12mm),que dista 7 mm da margem cirúrgica mais próxima. Parênquima parotídeo parcialmente substituído por tumor branco de limites infiltrativos, com 35 mm de maior eixo, que dista menos de 1 mm de margem cirúrgica.

B-Peça operatória de celulectomia cervical recebida em três fragmentos com 15 e 20 mm de maiores eixos. Isolam-se 4 gânglios linfáticos.

C-Peça operatória de celulectomia cervical recebida em dois fragmentos com 40 e 70 mm de maiores eixos, onde se isolam 11 gânglios. Segmento de glândula salivar (36mm), parênquima sem particularidades.

D-Peça operatória de celulectomia cervical recebida em vários fragmentos, dimensões entre 15 e 60 mm, isolam-se 17 gânglios linfáticos.

Diagnóstico : Carcinoma NUT da linha média

Não se documentam invasões linfovasculares ou perineurais. A neoplasia infiltra a glândula salivar e o tecido muscular adjacente e encontra-se adjacente à margem cirúrgica mais próxima. A pápula cutânea descrita macroscopicamente corresponde a fístula com abundante exsudado fibrinogranulocitário. Gânglios linfáticos com padrão reativo sem evidência de infiltração por tecido neoplásico(0/34 ggs).

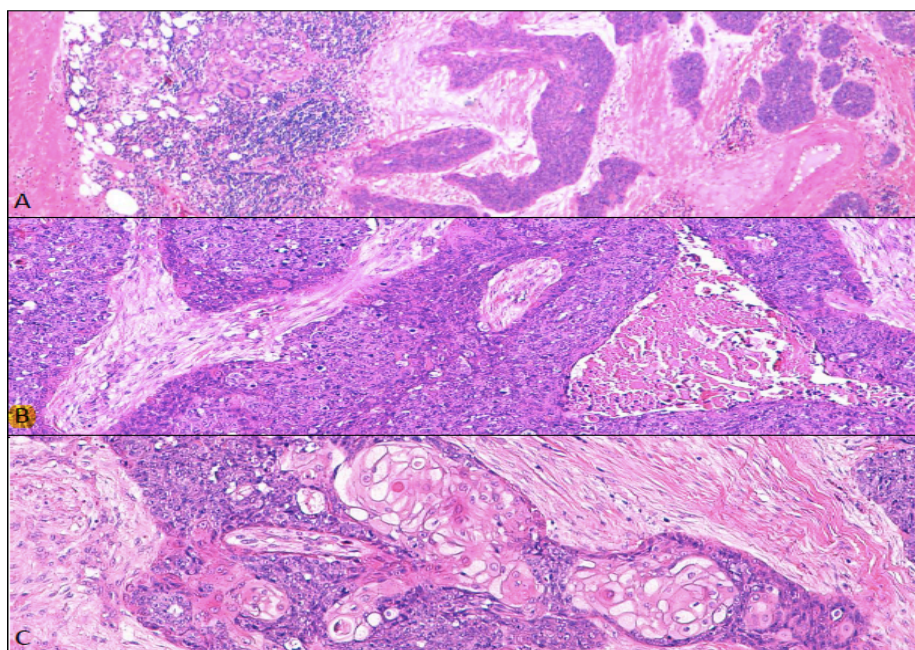


Figura6:A-Tumor pouco diferenciado da glândula parótida B-Células basalóides com focos de necrose
C-Diferenciação escamosa abrupta

Diagnóstico genético, 22 de janeiro de 2016(IPO)

FISH revelou **62%** dos núcleos com rearranjo do gene NUT e **38%** dos núcleos sem rearranjo do gene NUT.

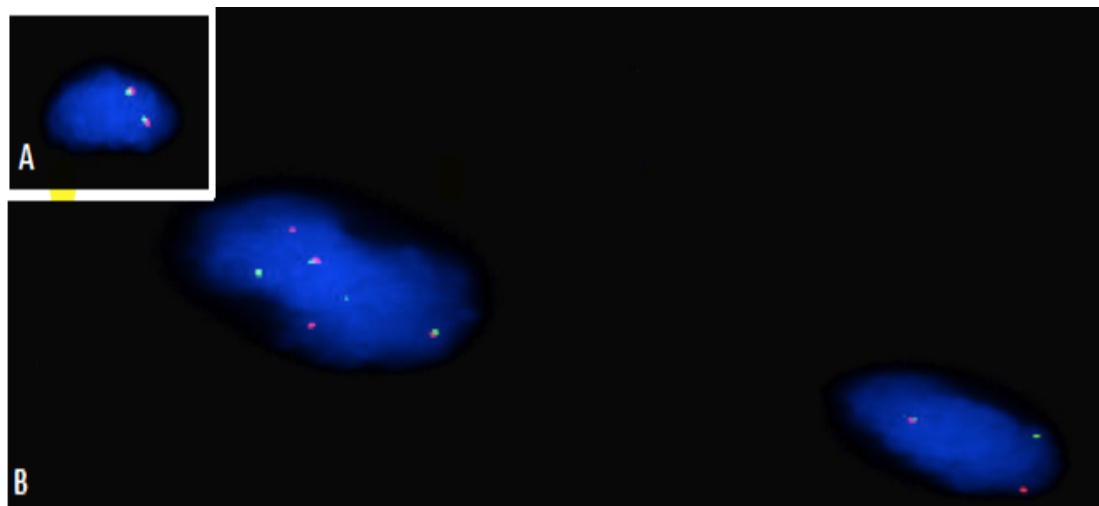


Figura7:A-Núcleo com duas cópias normais do gene NUT mostrando tanto sequências verdes como vermelhas B-Núcleos com rearranjo do gene NUT

Previamente à consulta de grupo, solicitada para se averiguar a necessidade de tratamentos adjuvantes, o doente realizou uma tomografia por emissão de positrões.

PET corpo inteiro, 19 de fevereiro de 2016(IPO)

Adenopatias latero-cervicais esquerdas, grupo III (SUV máximo 5,4) e V (SUV máximo 2,6) e adenopatia mesentérica à esquerda (SUV máximo 3,2) que se admitem de natureza inflamatória, assim como a captação da base da língua. Adenopatia submandibular esquerda reativa (SUV máximo 6,7).

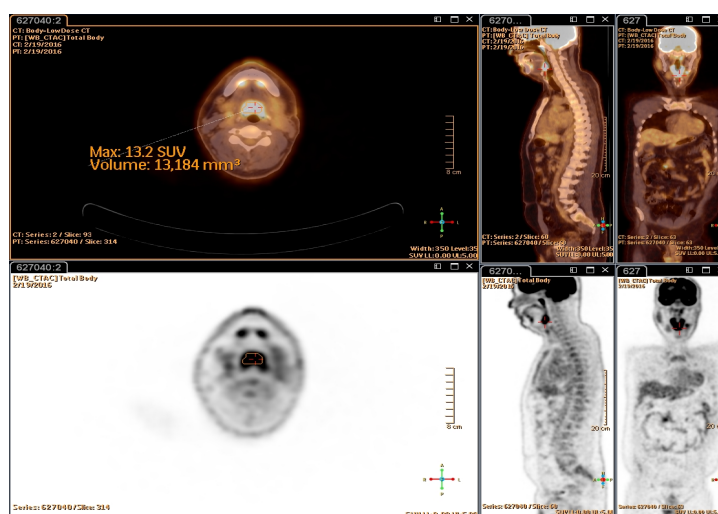


Figura 8: Captação da base da língua

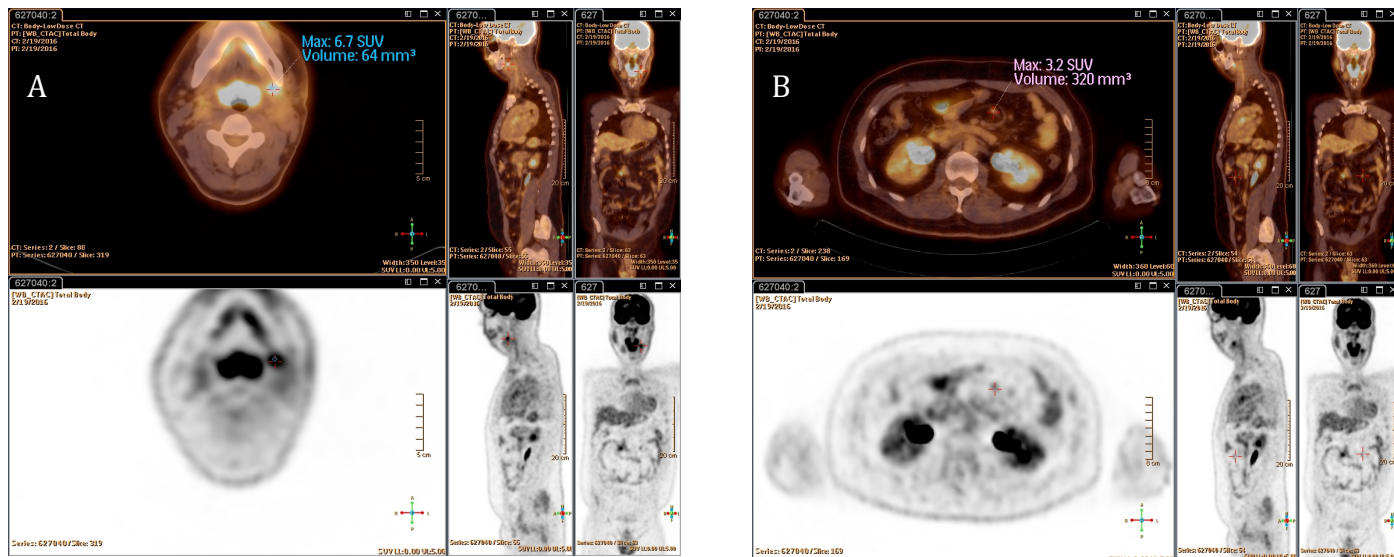


Figura9:A-Adenopatia submandibular esquerda B-adenopatia mesentérica à esquerda

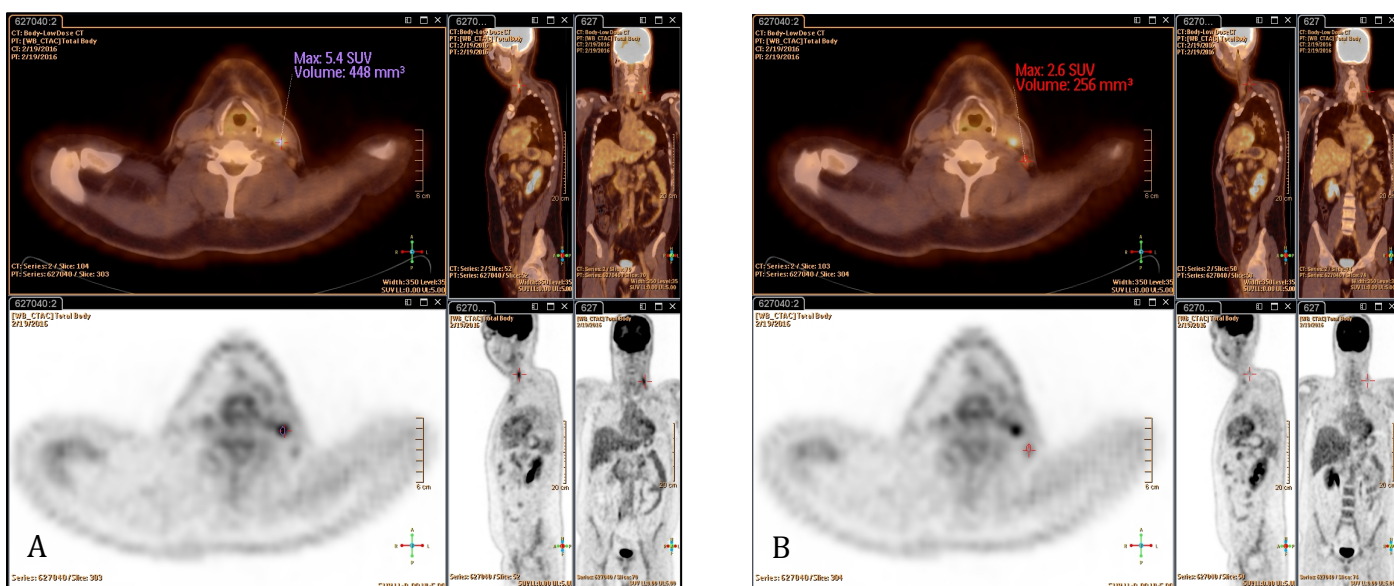


Figura10:Adenopatias latero-cervicais esquerdas grupo III(Figura10A) e V(Figura10B)

Na consulta de grupo o doente foi proposto para quimioterapia e radioterapia adjuvantes, por se tratar de um carcinoma altamente agressivo, de estadiamento pós-cirúrgico T2N0M0. Iniciou quimioterapia e radioterapia a 14 de março de 2016, tendo realizado trinta e três sessões diárias de radioterapia e três ciclos de quimioterapia com Cisplatina 100 mg/m², a 14 de março, a 4 e a 26 de abril respectivamente.

No decorrer dos tratamentos o doente referiu xerostomia e acufenos.

A 18 de abril, ao vigésimo quinto tratamento de radioterapia, o doente apresentava uma radiodermite de grau III na região posterior ao pavilhão auricular esquerdo, sem dor, com um exsudado tipo seroso, sem odor particular, com uma radiodermite grau I na pele circundante. A ferida foi tratada e o doente não suspendeu a radioterapia.

Durante o processo de tratamento o doente foi seguido em consultas de psiquiatria por insónia e ansiedade. Foi medicado com trazodona e quetiapina em SOS com melhoria do quadro clínico. Por diminuição da força e da amplitude do arco de abdução do membro superior esquerdo, consequências da abordagem cirúrgica com celulectomia esquerda, realizou fisioterapia durante três meses com franca melhoria da sintomatologia.

Dia 29 de abril de 2016 concluiu os tratamentos de radioterapia, tendo realizado um total de 66Gy/33h no local do tumor e 54Gy nas cadeias ganglionares homolaterais IB-III.

Reavaliado a 2 de junho de 2016 após terminar a radioterapia há um mês, a pele na região submetida a radioterapia encontrava-se íntegra, não se palpavam adenopatias cervicais, mantinha acufenos, com melhoria da xerostomia.

Em julho realizou uma tomografia computadorizada das partes moles do pescoço, que não mostrou evidência sugestiva de recidiva da doença.

Tomografia computadorizada das partes moles do pescoço, 15 de julho de 2016
(IPO de Lisboa)

Densificação difusa no leito da parotidectomia esquerda sequelar às terapêuticas, sem realces ou nódulos valorizáveis e suspeitos de persistência tumoral.

Sem sinais de recidiva adenopática no leito da celulectomia esquerda nem adenomegalias nas cadeias contra-laterais. Ausência de lesões ósseas.

Relevo mucoso da nasofaringe e orofaringe regular. Espaços para-faríngeos simétricos.

Pequeno quisto de retenção mucosa na parede interna do seio maxilar esquerdo.

Recomeçou atividade profissional a 10 de agosto, mantendo seguimento regular em consultas, sem intercorrências até à data.

Discussão

Trata-se de um caso particular por vários aspectos. Em primeiro lugar pelo diagnóstico. Um carcinoma NUT num doente jovem. Um carcinoma pouco diferenciado com particularidades no cariótipo que o tornam agressivo e de mau prognóstico, sem um fator etiológico conhecido.

Numa primeira observação, pela maioria das lesões na glândula parótida serem benignas, por se tratar de um doente jovem e tratando-se de uma lesão de crescimento lento, contornos regulares, móvel em relação aos planos superficial e profundo adjacentes, sem outros sintomas acompanhantes, como fadiga, anorexia ou alterações do peso, era provável que a lesão fosse benigna. A primeira ecografia apontava como diagnóstico mais provável um adenoma pleomórfico, a lesão benigna mais frequente na glândula parótida, caracterizada por um nódulo único, sólido, de margens bem definidas, indolor, móvel e de longa evolução.⁽²¹⁾ O tumor de Warthin é a segunda lesão benigna mais frequente na glândula parótida, sendo bilateral na maioria dos casos e afectando principalmente homens após a sexta década de vida.⁽²¹⁾

Numa outra perspectiva, outras características da lesão como a consistência sólida e a presença de dor são mais sugestivas de uma lesão maligna, ainda que estas características não sejam patognomónicas nem exclusivas deste tipo de lesões.

Das lesões malignas na parótida as mais frequentes são o carcinoma muco epidermóide, seguido do carcinoma adenóide cístico. O carcinoma muco epidermóide caracteriza-se por uma invasão local de baixo potencial metastático.⁽²²⁾ O carcinoma adenóide cístico é altamente invasivo, cresce ao longo dos planos perineurais com metástases pulmonares frequentes.⁽²²⁾ A ressonância magnética sugeria uma lesão maligna e a biópsia aberta mostrava aspectos compatíveis com um adenocarcinoma de células basais, uma lesão agressiva de elevado potencial metastático que se desenvolve a partir da porção secretora da glândula.⁽²²⁾

Apraz-me que a ausência de uma alusão a um possível diagnóstico de carcinoma NUT, em qualquer um dos exames complementares de diagnóstico realizados pelo doente previamente à cirurgia, seja reflexo da falta de informação sobre este carcinoma, por muitos desconhecido, impedindo muitas vezes que seja equacionado como hipótese diagnóstica.

Após a ecografia inicial o doente não entendeu o diagnóstico e percebeu que tinha um “quisto”, optando por não o excisar. É questionável se nessa altura o doente tivesse sido submetido à excisão da lesão, se o prognóstico não poderia ter sido diferente, pois quando foi operado tinha uma lesão já com oito meses de evolução e com outras características.

Outra questão pertinente neste caso é tratar-se de um carcinoma NUT localizado na glândula parótida, uma localização pouco comum para este carcinoma. Se é apenas uma coincidência que a maioria dos carcinomas NUT diagnosticados seja em estruturas da linha média acima do diafragma ou se de facto há um tropismo preferencial por estas estruturas, os poucos casos descritos não o permitem concluir. Desconhecendo-se a real incidência deste carcinoma na glândula parótida, fica a dúvida se os poucos casos conhecidos se devem à raridade do carcinoma nesta localização ou à falta de sensibilidade para o diagnóstico do mesmo, condicionando o diagnóstico apenas de um pequeno número destes carcinomas nesta localização, falseando a sua real incidência.

Um facto interessante é que o único caso descrito de um doente sobrevivente a um carcinoma NUT apresentava o carcinoma numa localização também pouco comum, o osso ilíaco, e neste caso estamos também perante um doente que ultrapassou a fasquia dos doze meses de sobrevida característica deste carcinoma, apresentando igualmente o carcinoma numa localização rara. É imperativo questionar se a localização do carcinoma afecta a sobrevida dos doentes. É também questionável se a localização do carcinoma NUT, em particular nas glândulas salivares, conferirá um melhor prognóstico aos doentes, já que há descrito um doente com carcinoma NUT na parótida que sete meses após o diagnóstico ainda estava vivo⁽¹⁹⁾, assim como um doente com um carcinoma NUT na glândula submandibular, submetido a cirurgia e a radioterapia adjuvante, que catorze meses após o diagnóstico também estava vivo⁽¹⁸⁾. No entanto por ausência de acompanhamento posterior mais regular e expressivo destes doentes, fica a incerteza se terão sobrevivido ou não.

Quanto à abordagem terapêutica ao doente, este foi submetido a parotidectomia total e celulectomia esquerda, porque se tratava de um doente jovem e a excisão completa do carcinoma e possíveis gânglios com doença, favorecia o prognóstico.

Como após biópsia aberta o tumor parecia ter infiltrado à pele, o que logo à partida o estadiava como T4N0M0, apesar de posteriormente se ter percebido que se tratava apenas de uma fístula, o tipo de biópsia condicionou uma abordagem cirúrgica com uma incisão mais anterior que o normal neste tipo de procedimento, comprometendo o resultado estético final. A biópsia aberta está completamente contraindicada no diagnóstico de lesões nas glândulas salivares, pelo risco de disseminação de células neoplásicas, sendo atualmente substituída por técnicas mais sofisticadas e com menos riscos, como a citologia aspirativa. Este tipo de biópsia, particularmente na glândula parótida, apresenta adicionalmente o risco de poder condicionar uma paralisia facial, pois se anatomicamente o nervo facial for muito superficial, há risco de o seccionar. Neste doente fica a dúvida se terá havido disseminação de células neoplásicas que condicionem a possibilidade de recidiva futura da doença.

Como tratamentos adjuvantes o doente realizou 33 sessões de radioterapia e 3 ciclos de quimioterapia com Cisplatina, apesar de não haver evidência de que este fármaco tenha uma eficácia superior a qualquer outro fármaco antineoplásico neste tipo de carcinoma, questionando-se inclusivamente a utilidade da quimioterapia no tratamento de carcinomas NUT. Neste caso específico o doente fez quimioterapia como forma de prevenção de doença sistémica, pela agressividade deste carcinoma. Os efeitos secundários foram os esperados para tratamentos desta agressividade mas a ausência de uma paralisia facial secundária à secção do ramo bucal do nervo facial, é surpreendente. Provavelmente sugere que anatomicamente o doente apresentava inúmeras ramificações do nervo facial que compensaram a perda de alguns dos seus ramos.

Contrariando as probabilidades, treze meses depois do diagnóstico o doente está vivo e sem doença. Se é raro que um doente com carcinoma NUT sobreviva mais que meia dúzia de meses, menos comum ainda é que tenha sobrevivido sem doença documentada. Várias questões se impõe fazer: O doente está curado? Até quando estará livre de doença? Estaremos perante o segundo doente sobrevivente a um carcinoma NUT? Terá sido a particular localização do carcinoma, a abordagem cirúrgica, os tratamentos adjuvantes, as características do doente, as características intrínsecas do carcinoma ou o conjunto de todas estas variáveis que culminaram neste desfecho?

É este o modelo terapêutico a seguir para carcinomas NUT localizados na parótida? Poderá este ser aplicado em carcinomas NUT noutras localizações?

Há factos que a Medicina e o conhecimento humano não conseguem explicar. Neste caso, mais que a abordagem cirúrgica, os tratamentos adjuvantes ou a localização particular do carcinoma, parece-me um erro não considerar como um dos principais fatores decisivos para o sucesso deste caso, o indivíduo e todas as suas características genéticas que possivelmente contribuíram para que até ao momento estivesse sem doença. Não estudamos um qualquer carcinoma NUT na parótida, mas sim o carcinoma NUT da parótida do Senhor J.C. .

O pouco conhecimento sobre carcinomas NUT, com muitos casos não diagnosticados ou diagnosticados erradamente como outro tipo de carcinomas e tratados segundo protocolos estabelecidos para os mesmos, não permite resposta a muitas destas questões, nem a realização de estudos para o desenvolvimento de novos fármacos, dado o pequeno número de doentes diagnosticados. É emergente sensibilizar e encorajar os profissionais de saúde para a pesquisa deste tipo de carcinoma, no diagnóstico diferencial de carcinomas pouco diferenciados, em estruturas da linha média ou não, em pacientes não fumadores e na ausência de EBV ou HPV, com recurso ao anticorpo monoclonal e à técnica de FISH.

Esta é a história de um doente na flor dos seus 34 anos, massacrado pelo cancro e ao mesmo tempo abençoado pelos inexplicáveis milagres da Medicina. Sem uma explicação plausível, disputou com a morte o jogo da vida, e está a vencer, contrariando todas as probabilidades.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer a total disponibilidade e apoio do Professor Doutor Carlos Zagalo. A gratidão é a mais bela imagem do Coração, pelo que duvido que existam palavras suficientes e significativas que me permitam agradecer com justiça o seu incondicional apoio, a sua incomensurável confiança e expectativa que depositou em mim. Ajudou-me a vencer obstáculos!

Foi um processo longo, muitas vezes vencido pelo desalento. Foram muitos meses de trabalho, muitas horas em que ousei “abusar” das suas sapientes orientações, retirando-lhe tempo aos seus afazeres e por isso o meu Muito Obrigado.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, o amparo, a segurança, o conforto, a coragem e inspiração para tentar ser cada dia melhor. Procurei neles o ânimo e a inspiração nos meus momentos de ansiedade e angústia. O meu profundo obrigado pela serenidade e paz que só eles sabem transmitir.

Por fim quero agradecer ao Senhor J.C., por ter permitido que falasse do seu caso clínico, por me ter confiado factos de uma fase tão dura da sua vida e pela prestável ajuda e disponibilidade que desde o primeiro contacto sempre mostrou.

Bibliografia

- 1- Stelow E.B., Bellizzi A.M., Taneja K., Mills S.E., Legallo R.D., Kutok J.L., Aster J.C., and French C.A. (2008) NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. *The American journal of surgical pathology* 32:828–834.
- 2- French C.A., Kutok J.L., Faquin W.C., Toretsky J.A., Antonescu C.R., Griffin C.A., Nose V., Vargas S.O., Moschovi M., Tzortzatou-Stathopoulou F., Miyoshi I., Perez-Atayde A.R., Aster J.C., and Fletcher J.A. (2004) Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *Journal of clinical oncology* 22:4135–4139.
- 3-Ball A., Bromley A., Glaze S., French C.A., Ghatage P., and Köbel M. (2013) A rare case of NUT midline carcinoma. *Gynecologic Oncology Case Reports* 3:1-3.
- 4- Tanaka M., Kato K., Gomi K., Yoshida M., Niwa T., Kigasawa H., Ohama Y., and Tanaka Y. (2012) NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *The American journal of surgical pathology* 36:381–388.
- 5-Bauer D.E., Mitchell C.M., Strait K.M., Lathan C.S., Stelow E.B., Luer S.C., Muhammed S., Evans A.G., Sholl L.M., Rosai J., Giraldi E., Oakley R.P., Rodriguez-Galindo C., London W.B., Sallan S.E., Bradner J.E., and French C.A. (2012) Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clinical cancer Research* 15;18(20):5773-9.
- 6-Mertens F., Wiebe T., Adlercreutz C., Mandahl N., and French C.A. (2007) Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumour. *Pediatric Blood Cancer* 49:1015–1.
- 7-French C.A. (2013) The Importance of Diagnosing NUT Midline Carcinoma. *Head and Neck Pathology* 7:11-16.
- 8-French C.(2010) Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *Journal of clinical pathology* 63:492-496.
- 9-French C.A.(2012) Pathogenesis of NUT midline carcinoma. *Annual review of pathology* 7:247-65.
- 10-French C.A., Ramirez C.L., Kolmakova J., Hickman T.T., Cameron M.J., Thyne M.E., Kutok J.L., Toretsky J.A., Tadavarthy A.K., Kees U.R., Fletcher J.A., and Aster J.C. (2008) BRD-NUT oncoproteins: a family of closely related nuclear proteins that block epithelial differentiation and maintain the growth of carcinoma cells. *Oncogene* 27:2237–2242.

- 11-Haack H., Johnson L.A., Fry C.J., Crosby K., Polakiewicz R.D., Stelow E.B., Hong S.M., Schwartz B.E., Cameron M.J., Rubin M.A., Chang M.C., Aster J.C., and French C.A. (2009) Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. *The American journal of surgical pathology* 33:984–991.
- 12-Stelow E.B. (2011) A Review of NUT Midline Carcinoma. *Head and Neck Pathology* 5:31-35.
- 13-Bellizzi A., Bruzzi C., French C., and Stelow E.B. (2009) The cytologic features of NUT midline carcinoma. *Cancer Cytopathology* 117:508-515.
- 14-Maur M., Toss A., Dominici M., Frassoldati A., Corradini P., Maiorana A., Fontana A., and Conte P. (2015) Impressive Response to Dose-Dense Chemotherapy in a Patient with NUT Midline Carcinoma. *The American journal of case reports* 16:424–429.
- 15-Schwartz B.E., Hofer M.D., Lemieux M.E., Bauer D.E., Cameron M.J., West N.H., Agoston E.S., Reynoird N., Kchchbin S., Ince T.A., Christie A., Janeway K.A., Vargas S.O., Perez-Atayde A.R., Aster J.C., Sallan S.E., Kung A.L., Bradner J.E., and French C.A. (2011) Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. *Cancer research* 71(7):2686-96.
- 16- Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S., Shen Y., Smith W.B., Fedorov O., Morse E.M., Keates T., Hickman T.T., Felletar I., Philpott M., Munro S., McKeown M.R., Wang Y., Christie A.L., West N., Cameron M.J., Schwartz B., Heightman T.D., Thangue N., French C.A., Wiest O., Kung A.L., Knapp S., and Bradner J.E. (2010) Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 468:1067–1073.
- 17-Andreasen S., French C.A., Josiassen M., Hahn C.H., and Kiss K. (2016) NUT Carcinoma of the Sublingual Gland. *Head and Neck Pathology* 10:362-6.
- 18- Ziai J., French C.A., and Zambrano, E. (2010) NUT Gene Rearrangement in a Poorly-differentiated Carcinoma of the Submandibular Gland. *Head and Neck Pathology* 4:163.
- 19-Den Bakker M., Beverloo B.H., Heuvel-Eibrink M.M., Meeuwis C.A, Tan L.M., Johnson L.A., French C.A., and Van Leenders G.H (2009) NUT midline carcinoma of the parotid gland with mesenchymal differentiation. *The American journal of surgical pathology* 33:1253-1258.
- 20-Vulsteke C., Lurquin E., Debiec-Rychter M., Gheysens O., Nuyts S., Schoenaers J., Politis C., Mebis J., Hauben E., and Clement P.(2015) First evidence of treatment efficacy in metastatic carcinoma of the parotid gland with BRD4/NUT translocation. *Journal of chemotherapy* (Florence, Italy).

21-Sanford Dubner, 2015. Benign Parotid Tumors: Significance, Anatomy, Incidence and Etiology. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1289560-overview> [Accessed september 10, 2016].

22-Bardia Amirlak, 2015. Malignant Parotid Tumors: Introduction and Anatomy, Diagnosis, Pathology. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1289616-overview> [Accessed november 15, 2016].